

Г.М. ГАЛСТЯН, д.м.н., заведующий отдела реаниматологии и интенсивной терапии

Г.А. СУХАНОВА, д.м.н., главный специалист отдела гемостазиологии

ФГБУ «Гематологический научный центр Министерства здравоохранения» РФ

ВВЕДЕНИЕ В ГЕМОСТАЗ, СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ КРОВИ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА КОАГУЛЯЦИЮ

Важность изучения системы гемостаза в общемедицинской практике трудно переоценить, т. к. понимание врачом физиологических основ свертывания крови является необходимым инструментом в оказании помощи пациентам с жизнеугрожающими состояниями. Но как показывает практика, именно этот раздел довольно часто является белым пятном в знаниях врача, что приводит к диагностическим ошибкам, влекущим за собой ошибочную тактику в лечении пациентов с тяжелой соматической патологией.

Ключевые слова: кровь, свертывание крови, тромбообразование, протромбиновый комплекс

Кровь – это многофункциональная ткань, состоящая из плазмы и клеточных элементов, которая для выполнения своих функций должна оставаться в жидком состоянии. Жидкое состояние крови обеспечивается системой гемостаза, которая во взаимодействии с эндотелиальными клетками не только сохраняет текучесть крови, но и обеспечивает ее свертывание при повреждении кровеносного сосуда, для предотвращения чрезмерной кровопотери. Таким образом, система гемостаза представляет собой совокупность механизмов, обеспечивающих образование сгустка, предотвращение системной гиперкоагуляции (антикоагулянтные механизмы) и лизис избыточных по величине сгустков (фибринолитические механизмы). Любые отклонения в равновесии этой системы могут привести к кровотечению или тромбозу.

Система свертывания должна быстро распознать повреждение и сформировать адекватный сгусток, причем в сосудах разного калибра, при различных скоростях тока крови и типах повреждений. При этом необходимо недопустить распространения активированных ферментов свертывания по кровотоку. Многообразие задач, стоящих перед системой гемостаза, обусловило высокую сложность данной системы, представляющей собой каскад ферментов, содержащей многочисленные положительные и отрицательные обратные связи и активно взаимодействующей с клетками крови, эндотелия и субэндотелия.

Конечным результатом активации системы свертывания является образование фибринового каркаса (сгустка). Процесс свертывания крови представляют в виде каскадной активации факторов свертывания, которая начинается с первичного небольшого стимула и усиливается на каждой последующей стадии. В результате образуется большое количество конечного фермента, тромбина, который превращает фибриноген в фибрин. Установлено, что свертывание крови инициируется при повреждении стенки сосуда и дисфункциях эндотелия, вызываемых физическими и хими-

ческими воздействиями, бактериальными токсинами, вирусной инфекцией, цитокинами (фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкин-1 (ИЛ-1) и др.), окисленными липопротеидами, иммунными комплексами и др. Причем некоторые из вирусов, например вирус герпеса, могут непосредственно стимулировать генерацию тромбина. Химическое повреждение может развиваться в результате нарушений метаболизма, например при гипергомоцистеинемии, являющейся одним из распространенных факторов риска тромбозов.

Система свертывания состоит из факторов свертывания. Большинство из них – протеины, которые в небольшом количестве циркулируют в плазме в качестве неактивных проэнзимов (зимогенов). Когда инициирующая реакция запускает процесс свертывания, факторы начинают активировать друг друга в определенном порядке.

Факторы свертывания крови обозначаются римскими цифрами. Для обозначения активированного фактора к римским цифрам добавляется буква «а».

Активация каскада свертывания крови происходит двумя путями – «внешним» и «внутренним» – в зависимости от характера активизирующих факторов на начальных этапах свертывания крови. Для «внешнего» пути свертывания таким фактором является тканевой фактор (ТФ), который высвобождается из поврежденных тканей, в т. ч. из стенки сосудов, в виде липопротеидных осколков клеточных мембран, т. е. поступает в кровь извне, поэтому этот путь и получил название внешнего. Тканевой фактор, взаимодействуя с фактором VII, активирует его, таким образом запуская дальнейший каскад, ведущий к активации фактора X.

Запуск второго пути активации свертывания крови осуществляется посредством активированных тромбоцитов, отсюда его название – «внутренний» путь. Он начинается с активации фактора XII, происходящей при контакте крови с фосфолипидами наружной мембраны активированных тромбоцитов. Активированный фактор XII в свою очередь активирует фактор XI, который, образовавшись в достаточном количестве, приводит к активизации факторов IX и VIII, влияющих в свою очередь на активизацию фактора X.

Разделение путей свертывания на внешний и внутренний является достаточно условным, т. к. оба пути тесно взаимодействуют между собой. Они сходятся на факторе X и далее протекают одинаковым образом с неизменным набором факторов и обозначаются как общий путь свертывания крови. Активация фактора X при участии фактора V и ионов кальция приводит к образованию тромбина из фактора II (протромбина) – ключевого фермента гемостаза, а взаимодействие тромбина с фибриногеном – к образованию фибрин-мономеров. Момеры фибрина подвергаются спонтанной полимеризации с образованием растворимого, а в дальнейшем нерастворимого фибрина. В формировании нерастворимого фибрина – конечного продукта процесса коагуляции – участвует также активированный фактор FXIII (фибринстабилизирующий фактор), который образует прочные ковалентные связи между волокнами фибрина.

■ Современным перспективным препаратом для возмещения дефицита факторов является концентрат факторов протромбинового комплекса Протромплекс 600, получаемый из плазмы крови человека (производитель «Бакстер»). В его состав входят четыре витамин К-зависимых фактора свертывания: фактор II 600 МЕ; фактор VII 500 МЕ; фактор IX 600 МЕ; фактор X 600 МЕ. Выпускается в форме лиофилизата, который перед применением следует растворить в 20 мл воды для инъекций

В коагуляционном каскаде участвуют неферментативные белки-акселераторы (фактор VIII и фактор V), которые в присутствии кальция ускоряют активацию и взаимодействие остальных факторов свертывания крови на фосфолипидных поверхностях тромбоцитов. Комплекс внутреннего пути, в который входит акселератор – FVIII, состоит из FIX, FVIII и Ca^{2+} и называется «теназа», а комплекс внешнего пути свертывания, включающий акселератор FV, состоит из FX, FV и Ca^{2+} – называется «протромбиназным комплексом». После того как произошло включение системы свертывания, продукцию фибрина продолжают поддерживать механизмы положительной обратной связи – образовавшийся тромбин вновь активировал FVIII и FV до того момента, пока она не будет выключена системой антикоагуляции. Ингибиторы свертывания активируются на поверхности эндотелиальных клеток. Поэтому антикоагулянтная система ограничивает процессы свертывания областью повреждения сосуда и предотвращает распространенный тромбоз.

При заболеваниях и патологических состояниях, в основе которых лежит дефицит одного или нескольких факторов свертывания крови, оптимальная лечебная тактика состоит в замещении дефицитных факторов. Это требуется при наследственном дефиците, например VIII и IX факторов (гемофилия A и B соответственно), а также при приобретенном

дефиците, возникающем, в частности, в результате кровотечения (травма, хирургическая операция), а также при тяжелой патологии печени, нарушениях нутриционного статуса и ряде других состояний.

Антикоагулянтная система состоит из ингибиторов свертывания крови. Наиболее значимым ингибитором является антитромбин III (AT III). На его долю приходится 80% антикоагулянтной активности плазмы. Этот ингибитор образует стабильные комплексы с сериновыми протеазами плазменного гемостаза – факторами XII, XI, X, IX, II. Активность AT III в плазме в норме составляет 80–120%. При снижении его активности менее 70% возрастает риск тромбозов.

Активность антитромбина усиливается в присутствии отрицательно заряженных гликозаминогликанов (гепариноидов), вырабатываемых в организме базофилами и тучными клетками соединительной ткани, и гепарина. Гепарин, образуя комплекс с AT III, увеличивает его антикоагулянтное действие в 1 000–10 000 раз. Таким образом, гепарин реализует свое антикоагулянтное действие только посредством AT III.

Дефицит в организме AT III – как врожденный, так и приобретенный, может быть возмещен за счет введения концентрата AT III, произведенного из плазмы крови человека.

Если AT III ингибирует ферментативные факторы свертывания, то два неферментативных фактора – FV и FVIII (акселераторы процесса свертывания крови) подвергаются протеолитическому расщеплению антикоагулянтом – протеином C. Система протеина C включает в себя непосредственно сам протеин C, его кофактор протеин S, а также мембранный белок тромбомодулин. Протеин C и протеин S – два витамин К-зависимых плазменных протеина, синтезируемых в печени. Протеин C циркулирует в плазме как неактивный проэнзим. Активация протеина C с образованием активированного протеина C (APC) происходит под воздействием комплекса тромбин-тромбомодулин на поверхности эндотелиальных клеток, с которыми протеин C связывается с помощью специфического рецептора EPCR (endothelial Protein C-receptor). Эта система является одним из наиболее важных компонентов, блокирующих действие факторов V и VIII. Нарушения в системе протеина C значительно увеличивают риск патологического тромбообразования. Например, при мутации FV (Лейден) развивается устойчивость (резистентность) молекулы FV к протеолитическому воздействию этого антикоагулянта. Состояние, называемое APC-резистентностью – это наиболее распространенный наследственный фактор риска развития венозного тромбоза.

Важным антикоагулянтом внешнего пути свертывания является ингибитор пути тканевого фактора (TFPI-tissue factor pathway inhibitor). Этот ингибитор синтезируется различными клетками, но основным его источником является эндотелий. В относительно низкой концентрации он содержится в плазме и в тромбоцитах. Он ограничивает синтез тромбина комплексом TF–FVIIa–FXa, блокируя его вскоре после образования, а также способствуя его поглощению и деградации.

Ограничение роста сгустка и растворение фибриновой пробки происходит с помощью *фибринолитической системы*. Фибринолитическая система является многокомпонент-

ной, в ее состав входят активаторы, ингибиторы и конечный фермент – плазмин, образующийся из плазминогена. Плазминоген представляет собой одноцепочный гликопротеин. Активация плазминогена также происходит по внутреннему или внешнему пути. Внешний путь обеспечивается тканевым активатором плазминогена (t-PA), внутренний путь обеспечивается урокиназой (u-PA), стрептокиназой и др. Процесс физиологической активации плазминогена происходит только на фибриновом сгустке, к которому присоединяется как плазминоген, так и его активаторы (t-PA и u-PA). Тканевой активатор плазминогена (t-PA) – высокоспецифичная сериновая протеаза, синтезируемая преимущественно эндотелием, является основным физиологическим активатором фибринолиза в просвете сосуда. Урокиназа (u-PA) наиболее активно синтезируется в почках и поэтому наиболее эффективна в почечных канальцах. Синтез u-PA также осуществляется эпителиальными и обкладочными клетками всех протоков, включая протоки слезных, потовых и других желез. Т-РА и u-РА играют роль в большом количестве физиологических и патологических процессов, например заживление ран, воспаление, эмбриогенез, метастазирование опухолевых клеток.

Плазмин способен подвергать протеолитической деградации как фибрин, так и фибриноген. В результате распада фибрина (в составе тромба) образуются D-димеры и DDE-комплексы, а в результате деградации фибриногена – фрагменты гораздо меньшего размера X, Y, D, E (D-димеры при этом не образуются). Большое клиническое значение имеет определение в крови D-димеров, т. к. они являются маркерами образования фибрина внутри сосуда. D-димеры – специфические продукты деградации фибрина, входящие в состав тромба. Они образуются в процессе лизиса сгустка крови под влиянием плазмينا и некоторых неспецифических фибринолитиков. Концентрация D-димеров в сыворотке пропорциональна активности фибринолиза и количеству лизируемого фибрина. Этот тест позволяет судить об интенсивности процессов образования и разрушения фибриновых сгустков.

Ограничение процесса фибринолиза осуществляется за счет его ингибиторов. К ним относят специфический ингибитор тканевого активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1), активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (TAFI), препятствующий активации плазминогена, а также альфа2-антиплазмин, альфа2-макроглобулин и альфа1-антитрипсин, принимающие участие в инактивации плазмينا. PAI-1 обнаруживается в плазме и в тромбоцитах. Он синтезируется эндотелиальными клетками и гепатоцитами. Синтез усиливается под воздействием эндотоксинов, провоспалительных цитокинов. Наиболее значительная стимуляция происходит в условиях сепсиса и обширных тромбозов. В месте тромбозов количество PAI-1 увеличивается в 300 раз. Активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (TAFI-thrombin activatable fibrinolysis inhibitor) – один из наиболее важных ингибиторов, играет большую роль в формировании тромба, предотвращая его распространение.

В клинической практике мы встречаемся с огромным количеством заболеваний и патологических состояний, влияющих на систему свертывания крови, поэтому для клинициста любой специальности важно понимать основы работы со схемой свертывания и уметь интерпретировать основные параметры гемостаза.

Основная схема свертывания крови: внутренний механизм – XII-XI-IX-VIII-(X-V-II-фибриноген-фибрин) и внешний механизм – VII-(X-V-II-фибриноген-фибрин). Для выявления патологии внутреннего механизма используется тест – АПТВ или АЧТВ (активированное парциальное (частичное) тромбoplastиновое время), а внешнего механизма – ПВ (протромбиновое время) и/или его производные ПТИ, МНО. Для выявления патологии конечного этапа свертывания крови (фибриноген-фибрин) используют тест – ТВ (тромбиновое время). Например, при выявлении нормального значения АЧТВ и ТВ, но резко удлинённом ПВ можно сделать заключение, что общий механизм (X-V-II-фибриноген-фибрин) тоже в норме, а значит, ПВ может быть изменено за счет дефицита фактора VII.

■ Препарат АТ III человеческого (производитель «Бакстер»), произведенный из плазмы крови человека, содержит 500 МЕ или 1 000 МЕ антитромбина. Выпускается в форме лиофилизата, который перед применением следует растворить в воде для инъекций (10 мл или 20 мл соответственно)

При удлинении значений АЧТВ и нормальных значениях ПВ и ТВ можно думать о дефиците факторов внутреннего механизма – XII, XI, IX, VIII, при этом дефицит фактора XII протекает без клинического проявления кровоточивости, при дефиците фактора XI – кровоточивость преимущественно при операциях (гемофилия С). Дефицит факторов IX или VIII – гемофилия В или А соответственно – встречается только у лиц мужского пола и проявляется тяжелой кровоточивостью. Дефицит фактора VIII может быть связан также с болезнью Виллебранда и встречается как у лиц женского, так и мужского пола. Удлинение ТВ связано с патологией фибриногена или его дефицитом, а также нарушением полимеризации фибрина. Наряду с врожденными дефицитами отдельных факторов свертывания есть и приобретенные дефициты, развивающиеся при появлении иммунного ингибитора к любому из факторов.

Важно также помнить, что на показатели свертывания крови могут влиять лекарственные средства, например, антикоагулянты. При лечении гепарином удлиняются два времени – АПТВ и ТВ, при лечении варфарином или другими антикоагулянтами непрямого действия – преимущественно удлиняется ПВ, снижается ПТИ, увеличивается показатель МНО. Удлинение ПВ при лечении варфарином связано с нарушением синтеза витамин К-зависимых факторов свертывания крови – VII, IX, X, II. Их уровень также может быть нарушен при патологии печени или лечении антибиотиками, нарушающими синтез витамина К в кишечнике. А при применении антиагрегантов (аспирин, клопидогрел и др.) ни

один из вышеуказанных показателей нарушен не будет, т. к. точками приложения действия препаратов этой группы являются только рецепторы тромбоцитов.

Укорочение одного или нескольких времен свертывания крови – это проявление гиперкоагуляции. Нередко при гиперкоагуляции или наличии тромбозов назначается гепарин, который должен удлинять АПТВ. При отсутствии удлинения показателя АПТВ на фоне терапии гепарином предполагается наличие гепаринорезистентности, развитие которой в большинстве случаев связано с дефицитом АТ III, являющегося субстратом для действия гепарина.

Конечно, данными примерами не ограничивается многообразие нарушений гемостаза и, следовательно, лабораторных показателей, их характеризующих. Данный материал поясняет, как можно работать со схемой свертывания крови и интерпретировать выявленные нарушения коагуляции.

■ ПРОТРОМПЛЕКС 600

Препарат Протромплекс 600 (протромбиновый комплекс) – оригинальный препарат компании «Бакстер», производимый из плазмы крови человека. Представляет собой комбинацию четырех витамин К-зависимых факторов свертывания – II, VII, IX и X. Помимо четырех прокоагулянтных факторов, в состав препарата входят компоненты с антикоагулянтной активностью – гепарин, АТ III и протеин С, что снижает тромбогенность препарата.

Тромбогенность может повышаться при повторных введениях больших доз КПК, поскольку при повторных введениях происходит кумуляция факторов с более длительным периодом полужизни, прежде всего факторов свертывания крови II и X.

■ Для возмещения дефицита протеина С показано применение препарата Сепротин (производитель «Бакстер»), представляющего собой плазматический протеин С. Выпускается в форме лиофилизата 500 МЕ и 1 000 МЕ, в комплекте с растворителем (вода для инъекций 5 мл и 10 мл соответственно).

Основное показание к назначению – коррекция дефицита витамин К-зависимых факторов свертывания крови при геморрагическом синдроме или при необходимости экстренного инвазивного вмешательства в случаях, когда другие терапевтические мероприятия неэффективны. КПК не назначают, если протромбиновое время может быть нормализовано отменой антикоагулянтов или назначением витамина К. После введения КПК в дозе 41 МЕ/кг (медиана) уровни факторов II, VII, IX и X повышаются на 80%. Достигнутая после введения КПК концентрация факторов свертывания сохраняется в течение 6 ч. Снижение МНО достигается у 93% больных через 15 мин. [1]. Для реверсии действия варфарина введение КПК более эффективно, чем переливание свежзаморожен-

ной плазмы (класс рекомендаций IА, уровень доказательности В [2]). Другими преимуществами КПК по сравнению с СЗП являются: вирусная безопасность, большая (в 25 раз) концентрация факторов свертывания, малый объем вводимой жидкости, быстрое приготовление раствора для инфузии, возможность хранения при комнатной температуре, введение без предварительного оттаивания и без учета группы крови.

При дефиците одного из витамин К-зависимых факторов свертывания КПК назначаются лишь в тех случаях, когда недоступен монокомпонентный препарат дефицитного фактора, т. к. в этих случаях повторные введения КПК могут привести к кумуляции остальных факторов свертывания и тромботическим осложнениям.

Имеются данные об эффективности КПК при дилуционной коагулопатии, при массивной кровопотере при травме, хирургических вмешательствах. Введение КПК позволило выполнить кардиохирургические операции (аортокоронарное шунтирование, замена митрального, аортального клапанов сердца, хирургические вмешательства на грудном и брюшном отделах аорты) у больных, не получавших до операции варфарин, с развившимся кровотечением, не купирующимся переливанием компонентов крови. После введения КПК частичный или полный гемостаз был достигнут у 78% больных, уменьшилась потребность в трансфузиях эритроцитов (на 64%), свежзамороженной плазмы (на 23%), концентратов тромбоцитов (на 22%), криопреципитата (на 70%) [3].

Введение препарата больным с кровотечениями (желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияния в ЦНС, оперативные вмешательства и т. д.), среди которых у 39% кровотечение развилось на фоне приема оральных антикоагулянтов, а у остальных дефицит факторов свертывания и увеличение МНО возникли без приема антикоагулянтов, позволило укоротить МНО, остановить кровотечение у большинства больных. При этом не было зафиксировано тромботических осложнений.

Существует несколько **схем расчета дозы КПК при дефиците витамин К-зависимых факторов.**

I. С помощью протромбина по Квику. Протромбиновый индекс и активность протромбина по Квику могут совпадать друг с другом в области нормальных значений, однако расходятся в зоне низких значений. Формула расчета дозы КПК с использованием протромбина по Квику:

$(PK_{\text{целевой}} - PK_{\text{исходный}}) \times \text{масса тела (кг)} = \text{Доза КПК (МЕ)}$,
где PK – протромбин по Квику, %.

Пример. Пациент с массой тела 70 кг и протромбином по Квику 15%. Целевое значение протромбина по Квику 50%.
Доза КПК = $(50\% - 15\%) \times 70 \text{ кг} = 2450 \text{ МЕ}$.

II. Расчет дозы можно провести по МНО, пересчитанному в процент протромбинового комплекса (табл. 1). «Процентный» метод основан на допущении, что 1 мл нормальной плазмы содержит 1 ед. каждого из коагуляционных факторов и что протромбиновый комплекс, выраженный в % от нормальной плазмы, соответствует среднему уровню витамин К-зависимых факторов свертывания крови (табл. 1).

Для расчета дозы КПК целевое и имеющееся у больного МНО пересчитывается в % протромбинового комплекса (ПК), и доза препарата рассчитывается по формуле:

Таблица 1. Соотношение между МНО и величиной протромбинового комплекса в плазме больного

МНО	Протромбиновый комплекс как % от нормальной плазмы
Выше 5	5
4,0–4,9	10
2,6–3,2	15
2,2–2,5	20
1,9–2,1	25
1,7–1,8	30
1,4–1,6	40
1	100

$(PK_{\text{целевой}} - PK_{\text{исходный}}) \times \text{масса тела (кг)} = \text{Доза КПК (МЕ)}$,
где КПК – протромбиновый комплекс, %.

Пример. Пациент с массой тела 80 кг и МНО 7. Целевое значение МНО 1,5.

Доза КПК = $(40\% - 5\%) \times 80 \text{ кг} = 2800 \text{ МЕ}$.

III. Метод расчета дозы КПК с учетом исходного МНО и массы тела больного (табл. 2).

Таблица 2. Дозы КПК в зависимости от значений МНО

Исходное значение МНО	Разовая доза препарата из расчета на 1 кг массы тела, МЕ
2,0–3,9	25 МЕ/кг МЕ/кг
4,0–5,9	35 МЕ/кг МЕ/кг
≥ 6,0	50 МЕ/кг МЕ/кг

IV. Эмпирический подход. В большинстве случаев независимо от величины МНО доза КПК 30 МЕ/кг обеспечивает купирование геморрагического синдрома.

V. При назначении КПК пациентам с изолированным дефицитом одного из факторов протромбинового комплекса дозы рассчитывают для каждого пациента индивидуально, интервалы между введениями устанавливают в зависимости от значения периода полувыведения дефицитного фактора.

Формулы расчета необходимой дозы

FP: доза (МЕ) = масса тела (кг) × желаемое повышение фактора (%) × 0,5;

FVII: доза (МЕ) = масса тела (кг) × желаемое повышение фактора (%) × 0,6;

FIX: доза (МЕ) = масса тела (кг) × желаемое повышение фактора (%) × 1,2;

FX: доза (МЕ) = масса тела (кг) × желаемое повышение фактора (%) × 0,6.

Больным с нарушенной функцией печени рекомендуется назначать 2/3 от дозы, рассчитанной по массе тела и величине дефицита фактора, при этом АТ III в плазме следует поддерживать на уровне не менее 80%.

Препарат вводят внутривенно медленно, со скоростью не более 2 мл/мин. Вопрос о введении повторной дозы решают

индивидуально, с учетом динамики клинического состояния пациента, динамики лабораторных показателей и сопутствующей терапии.

АНТИТРОМБИН III ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ

Антитромбин III человеческий (МНН – антитромбин III) – оригинальный препарат компании «Бакстер», производимый из плазмы крови человека. Обладает всеми свойствами и физиологическими эффектами, присущими эндогенному АТ III. Нормальный уровень активности антитромбина в плазме – 80–120%. Назначение препарата АТ III показано пациентам с активностью АТ III в плазме менее 70% для профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений. Дефицит антитромбина в организме может иметь как врожденный, так и приобретенный характер.

Врожденный дефицит встречается с частотой от 1:500 до 1:5 000, в зависимости от вида генетических нарушений. Некоторые виды врожденной патологии протекают скрыто и диагностируются при внезапном развитии спонтанной тромбоэмболии, возникающей на фоне полного здоровья под воздействием провоцирующих факторов, таких как травма, иммобилизация, оперативное вмешательство, инвазивная процедура, в т. ч. установка венозного катетера, беременность, особенно осложненная токсикозом, роды; прием эстроген-содержащих контрацептивов, терапия глюкокортикоидными гормонами.

Приобретенный дефицит АТ III имеет место при целом ряде патологических состояний, таких как инфекционно-воспалительные заболевания тяжелого течения, септические состояния, нефротический синдром, недостаточность функции печени, в т. ч. на фоне противоопухолевой химиотерапии, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания; веноокклюзионная болезнь, представляющая собой осложнение операции по трансплантации костного мозга; дефицит АТ III на фоне процедур гемодиализа, плазмафереза, во время операций с применением экстракорпорального кровообращения [4–7, 9].

Дефицит АТ III проявляется рецидивирующими тромбозами магистральных вен конечностей и внутренних органов, тромбоэмболиями легочной артерии, реже артериальными тромбозами, которые могут приводить к инфарктам внутренних органов с последующим развитием полиорганной недостаточности и инвалидизации пациента.

Независимо от этиологии, клинические проявления дефицита АТ III однотипны: тромбоз подкожных и глубоких вен нижних конечностей, вен малого таза, тромбоэмболия в бассейне легочной артерии, тромбозы магистральных вен и, реже, артерий. Тромбозы нередко осложняются инфарктами внутренних органов (легких, миокарда, мозга, почек), с возможным последующим развитием полиорганной недостаточности и инвалидизации пациента. Общей характерной чертой тромбозов, протекающих на фоне дефицита антитромбина, является резистентность к гепарину разной степени выраженности. Дефицит АТ III играет существенную роль в патогенезе привычного невынашивания беременности, приводя к развитию

тромботической микроангиопатии, нарушениям плацентарного кровотока и дегенеративным изменениям плаценты [5, 8].

Дефицит АТ III является основной причиной развития гепаринорезистентности при проведении системной антикоагуляции во время процедур с использованием экстракорпорального контура: искусственном кровообращении, экстракорпоральной мембранной оксигенации, гемодиализе, гемодиализации, в детоксикационных системах при печеночной недостаточности (молекулярно-адсорбционной рециркуляционной системе (МАРС), системе сепарации и адсорбции фракционированной плазмы (технология Prometheus). Риск тромбообразования в экстракорпоральном контуре резко повышается при снижении плазменной активности АТ III ниже 60%, поэтому при плазменной активности АТ III менее 60% требуется проведение заместительной терапии концентратом АТ III [10].

Дефицит АТ III, как врожденный, так и приобретенный, требует проведения заместительной терапии препаратом человеческого АТ III.

Режим дозирования зависит от этиологии, выраженности исходного дефицита АТ III, скорости потребления АТ III в организме. Для расчета индивидуальных доз учитывают следующее: (1) величину активности АТ III в плазме крови пациента до начала лечения; (2) тот факт, что 1 МЕ/кг массы тела вызывает повышение активности АТ III в плазме на 2% в отсутствие ДВС синдрома и на 1% – при наличии ДВС синдрома; (3) величину целевого значения активности АТ III, которая должна составлять от 70% до 100%.

Пример. Пациент с массой тела 70 кг, ДВС синдромом, исходным уровнем АТ 40%. Целевое значение АТ 100%.

Разовая доза: $(100-40)\% : 1 \times 70 = 60 \text{ МЕ/кг} \times 70 = 4\,200 \text{ МЕ}$.

Препарат вводят внутривенно струйно медленно.

Длительность лечения определяется динамикой лабораторных показателей и клинических проявлений заболевания.

Для преодоления гепаринорезистентности АТ III вводится в виде болюса или постоянной инфузии так, чтобы поддерживать плазменную активность АТ III выше 60%. У большинства больных при использовании экстракорпорального контура можно достичь плазменной активности АТ III 100% и

выше при дозе вводимого АТ III более 50 МЕ/кг, оптимальной дозой является 75 МЕ/кг.

СЕПРОТИН

Сепротин (МНН – протеин С человеческий) – оригинальный препарат компании «Бакстер», производимый из плазмы крови человека. Обладает всеми свойствами и физиологическими эффектами, присущими эндогенному протеину С. Препарат показан при молниеносной пурпуре и варфариновом некрозе кожи, развившемся у пациентов с тяжелым врожденным дефицитом протеина С. С целью профилактики показан больным с тяжелой врожденной недостаточностью протеина С при неизбежном хирургическом или инвазивном вмешательстве, в начале курса лечения варфарином, при недостаточном эффекте от лечения варфарином, при невозможности проведения курса лечения варфарином.

Режим дозирования зависит от выраженности исходного дефицита протеина С. Для расчета индивидуальных доз учитывают (1) величину активности протеина С в плазме крови пациента до начала лечения; (2) целевые значения активности протеина С, а именно в начале лечения – 100%, а в процессе дальнейшего лечения – не менее 25%.

Начальная доза – 60–80 МЕ/кг массы тела.

При остром тромбозе активность протеина С в плазме следует определять каждые 6 ч, вплоть до наступления стабилизации состояния пациента, а в дальнейшем – перед каждым введением.

Препарат вводят внутривенно медленно, со скоростью не более 2 мл/мин.

Длительность лечения определяется динамикой лабораторных показателей и клинических проявлений заболевания. В дальнейшем ряд пациентов переводят на постоянный прием пероральных непрямых антикоагулянтов, в этом случае заместительную терапию Сепротином можно прекратить только после достижения стабильного эффекта непрямых антикоагулянтов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Riess HB, Meier-Hellmann A, Motsch J, Elias M, Kursten FW, Dempfle CE. Prothrombin complex concentrate in patients requiring immediate reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res.* 2007; 121: 9–16.
2. Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guidelines - Ferraris VA et al., 2011
3. Bruce D., Nokes T.J.C. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in severe bleeding: experience in a large tertiary hospital. *Crit. Care* 2008, 12: R105. doi:10.1186/cc6987.
4. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. // Формат. СПб. - 2006. - 208 с.
5. Ройтман Е.В. Клиническая гемореология. Тромбоз, гемостаз и реология. 2003; 3:13-23.
6. Папаян Л.П. Новое представление о процессе свертывания крови. В кн: Система гемостаза? Под ред. Н.Н. Петрищевой.-СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003:17-25.
7. Кацадзе Ю.Л. Современные представления о системе гемостаза. В кн: Гематология: Новейший справочник? Под ред. К.М. Абдулкадырова.-М.: Эксмо; СПб: Сова, 2004:231-249.
8. Сидельникова, В. М. Привычная потеря беременности / Сидельникова В. М. — М. 2005.—304 с.
9. Руководство по гематологии. Под ред. А.И.Воробьева.-М.: Издательство Ньюдиамед– 2005. – Т. 3, с. 9-147.
10. Dietrich W., Braun S., Spannagl M., Richter JA. Low preoperative antithrombin activity causes insufficient heparin in adult but not in infant cardiac surgery. // *Anesth. Analg.* -2001.-vol. 92(1).-p. 66-71.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.